

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

Safinamide (Onstryv — VALEO PHARMA)

Indication : Comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa. L'efficacité du safinamide en monothérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson n'a pas été établie.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le safinamide comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Mars 2020
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SAFINAMIDE (ONSTRYV — VALEO PHARMA)

Indication : Comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le safinamide comme traitement d'appoint à un schéma thérapeutique comprenant de la lévodopa dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui présentent des périodes « OFF » pendant un traitement par une dose stable de lévodopa.

Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, multicentriques, menés en double insu durant 24 semaines auprès de patients adultes atteints de maladie de Parkinson idiopathique, le safinamide n'a pas entraîné d'amélioration d'importance clinique par rapport au placebo en ce qui concerne l'évolution de la durée des périodes « ON » du début de l'étude à la 24^e semaine, le critère d'évaluation principal des deux essais. Dans l'essai SETTLE (N = 549), la différence entre le safinamide (dose de 50 à 100 mg/jour) et le placebo est de 0,96 heure par jour en période « ON » (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,56 à 1,37; P < 0,001) en faveur du safinamide. Dans l'étude 016 (N = 669), la différence entre le safinamide à 50 mg/jour et le placebo est de 0,51 heure (IC à 95 % de 0,07 à 0,94; P = 0,0223) et la différence entre le safinamide 100 mg/jour et le placebo est de 0,55 heure (IC à 95 % de 0,12 à 0,99; P = 0,0130), en faveur du safinamide dans les deux cas. Le CCEM juge que ces changements ne sont d'importance clinique pour aucune des doses de safinamide, la différence minimale d'importance clinique (DMIC) étant d'une à deux heures.
2. Dans l'essai SETTLE, la différence entre le safinamide (50 à 100 mg/jour) et le placebo pour ce qui est de l'évolution de la durée des périodes « OFF » du début de l'étude à la 24^e semaine est de -1,03 heure (IC à 95 % de -1,40 à -0,67; P < 0,001), le safinamide étant supérieur. Dans l'étude 016, la différence entre le safinamide à 50 mg/jour et le placebo est de -0,6 heure (IC à 95 % de -0,9 à -0,2; P = 0,0043), et la différence entre le safinamide 100 mg/jour et le placebo est de -0,6 heure (IC à 95 % de -1,0 à -0,2; P = 0,0034), le safinamide étant supérieur dans les deux cas. La différence observée dans l'essai SETTLE correspond à la DMIC trouvée dans la documentation pour la durée des périodes « OFF » (-1 à -1,3 heure), mais la limite supérieure de l'IC à 95 % se trouve à l'extérieure de la fourchette de DMIC. Les différences observées dans l'étude 016 ne correspondent pas à la DMIC. Il se peut que pour certains patients, la réduction de la durée des périodes « OFF » soit d'importance clinique; cependant, le CCEM n'est pas en mesure de déterminer quels seraient ces patients d'après les données de l'essai et en raison du fait que le safinamide est comparé au placebo, et non à un autre inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) ou à un médicament déjà utilisé en appoint dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.
3. On ne connaît pas avec certitude l'efficacité relative du safinamide par rapport aux autres traitements d'appoints utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, parce que la comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur et une CTI publiée par Binde et ses collaborateurs en 2018 sont assorties de limites importantes. Entre autres, on déplore dans les deux études une déclaration insuffisante des caractéristiques des études et des patients. La CTI du promoteur est aussi limitée par l'incertitude entourant l'hétérogénéité clinique des études retenues et l'absence d'information posologique sur les comparateurs. Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions solides sur l'efficacité et l'innocuité du safinamide par rapport aux autres traitements contre la maladie de Parkinson. En particulier, on ignore l'effet clinique associé au caractère réversible de l'inhibition par le safinamide en raison de l'absence de données de comparaison avec d'autres inhibiteurs de la MAO-B.
4. Rien n'indique que le safinamide répond à un besoin qui n'est pas déjà comblé par d'autres traitements d'appoint remboursés dans le traitement de la maladie de Parkinson, notamment pour ce qui est de l'amélioration de la prise en charge des périodes « OFF », de la qualité de vie ou d'aspects non moteurs qui importent pour les patients, comme le sommeil, la douleur, l'humeur et la constipation. Le questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D) et l'impression globale du patient quant à l'évolution de son état (échelle PGIC) ne sont utilisés que dans l'essai SETTLE et ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Dans les deux essais, les résultats liés aux symptômes touchant la dépression et l'état mental (selon la grille de l'échelle de dépression de Hamilton [GRID-HAMD] et le mini-examen de l'état mental [MMSE, de l'anglais Mini-Mental State Examination]) ne font pas partie des plans d'analyse statistique hiérarchique. L'étude 016 ne comprend pas le questionnaire sur la maladie de Parkinson (PDQ-39), et l'essai SETTLE omet l'échelle d'évaluation de la dyskinésie (échelle DRS, pour Dyskinesia Rating Scale) de son plan d'analyse

statistique hiérarchique; ces résultats ne sont pas soumis à un ajustement en raison de comparaisons multiples et présentent un risque accru d'erreur de type 1.

Points de discussion

- Le safinamide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase B (MAO-B); il se distingue des autres inhibiteurs de la MAO-B (rasagiline et sélégiline), qui sont irréversibles. Il se pourrait que l'inhibition réversible de la MAO-B se tolère mieux que l'inhibition irréversible, mais des données probantes documentant cet avantage sont requises.
- Les effets indésirables (EI) que sont la dyskinésie et la nausée sont plus fréquents avec le safinamide qu'avec le placebo dans les études examinées. En raison de son effet antiglutamate, le safinamide pourrait causer moins de dyskinésie que d'autres inhibiteurs de la MAO-B; toutefois, il n'existe pas d'essai comparant directement ce médicament à d'autres inhibiteurs quant aux effets relatifs sur la dyskinésie.
- Selon l'analyse coût/efficacité présentée par le promoteur, le safinamide aux doses de 50 mg et de 100 mg est dominé (coûts supérieurs et gain moindre d'années de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ]) par d'autres traitements dans le contexte de la maladie de Parkinson. Cependant, le Comité remarque plusieurs limites qui ne peuvent être atténuées, notamment des lacunes méthodologiques majeures en raison desquelles il est impossible de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité du safinamide comparativement aux autres traitements offerts. Ainsi, on ne connaît pas avec certitude le rapport coût/efficacité du safinamide.
- Dans les deux études, les critères d'admissibilité excluent les personnes atteintes de maladie de Parkinson avancée (seuls sont inclus les patients ayant un stade de Hoehn et Yahr de 1 à 4 durant une période « OFF »). Quatorze pour cent seulement des patients sont atteints d'une maladie de stade 4 et aucun de stade 5. En outre, aucun des patients inclus ne souffre de dyskinésie grave et incapacitante à la dose maximale ou suivant des pics et des creux, ni ne subit des fluctuations de symptômes imprévisibles ou de grande ampleur; de même, certaines comorbidités sont absentes (p. ex. dépression). Les critères d'exclusion des deux études créent une population d'étude choisie et limitent donc la possibilité de généraliser à l'ensemble de la population canadienne atteinte de la maladie de Parkinson.
- D'après une CTI publiée que l'ACMTS a examinée, le safinamide aurait une efficacité supérieure au placebo à la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Cependant, la qualité, et donc l'utilité, de cette CTI est limitée par un manque d'information sur la méthodologie et les caractéristiques des patients.
- Le CCEM souligne que des données probantes insuffisantes sont disponibles pour répondre aux autres questions qui préoccupent les patients, particulièrement le besoin de médicaments à action rapide, la réduction du nombre de comprimés pour favoriser l'observance thérapeutique, et l'amélioration de la qualité de vie globale.

Contexte

Le safinamide est homologué par Santé Canada comme traitement d'appoint à un schéma comprenant la lévodopa dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez les patients qui connaissent des périodes « OFF » durant un traitement à dose stable par la lévodopa. L'efficacité du safinamide en monothérapie dans le traitement de la maladie de Parkinson n'a pas été établie. Le safinamide est un inhibiteur hautement sélectif, réversible, de la monoamine oxydase B. Il se vend en comprimés oraux de 50 mg et de 100 mg (sous forme de mésylate de safinamide). Selon l'homologation de Santé Canada, le traitement devrait débuter par une dose de 50 mg une fois par jour par voie orale. Après deux semaines, la dose peut passer à 100 mg une fois par jour selon le besoin clinique et la tolérabilité de la personne.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur le safinamide et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a également pris en compte l'opinion d'un expert clinique ayant de l'expérience dans le traitement de patients atteints de la maladie de Parkinson, de même que l'information soumise par un groupe de patients sur les attentes et enjeux d'importance pour eux.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients ont transmis des commentaires au PCEM : Parkinson Canada et la Parkinson Society British Columbia. Les perspectives des patients proviennent de sondages et d'entrevues. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- La « perte de confiance » (souvent liée à une diminution de l'effet du médicament ou à des périodes « OFF ») qui survient parfois après l'apparition de la maladie de Parkinson a une grande incidence sur la vie quotidienne. Bon nombre de patients font état d'un effet négatif sur leur capacité à socialiser et à entretenir des relations, déplorant avoir dû diminuer ou cesser leur participation à certaines activités récréatives (p. ex. sportives) ou familiales. Sur le plan affectif, l'anxiété, le stress, la perte d'assurance et la tristesse sont les effets les plus courants de la maladie. Parmi les effets physiques, mentionnons les problèmes d'équilibre, la rigidité musculaire et la lenteur de mouvement. Les aidants disent souvent manquer de temps, puisqu'il est très exigeant de s'occuper d'une personne atteinte de la maladie de Parkinson; ils ont de la difficulté à maintenir leurs activités sociales et récréatives.
- Les patients sondés ont reçu divers traitements symptomatiques, notamment des médicaments (p. ex. les inhibiteurs de la MAO et la combinaison lévodopa/carbidopa), des interventions chirurgicales (p. ex. la stimulation cérébrale profonde), d'autres types de traitements (p. ex. la physiothérapie, l'ergothérapie, l'orthophonie, l'exercice) et le suivi psychologique. Les médicaments ont divers effets secondaires, entre autres les troubles du sommeil, la nausée, la constipation, la dyskinésie, la fatigue et les hallucinations. Pour certains patients, la prise de médicaments même comporte des difficultés : à avaler, à se souvenir de prendre le médicament, à synchroniser la prise de médicaments avec les repas. Les patients prenant de la lévodopa font état de dyskinésie ou de contorsions involontaires, ceux ayant une maladie avancée mentionnant souvent subir ces symptômes de façon intense durant les périodes « ON ». Cependant, sans le médicament, ces patients se retrouvent dans un état « OFF », et leurs symptômes sont encore plus débilissants et effrayants, entravant alors la respiration et la déglutition.
- Les patients expriment le besoin d'un médicament qui guérirait la maladie et cesserait sa progression, et maîtriserait efficacement les symptômes. Ils sont également à la recherche d'un traitement qui agit plus rapidement que les options actuelles, compte moins de médicaments, dure plus longtemps et limite ou élimine les périodes « OFF » et s'accompagne de moins d'effets secondaires comme les hallucinations.

Essais cliniques

La revue systématique recense l'essai SETTLE (N = 549) et l'étude 016 (N = 669). Il s'agit de deux ECR multicentriques, menés en double insu durant 24 semaines auprès de patients adultes atteints de maladie de Parkinson idiopathique. L'objectif de l'essai SETTLE est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du safinamide à une marge posologique de 50 mg à 100 mg comparativement au placebo en traitement d'appoint chez des patients atteints de la maladie Parkinson idiopathique ayant des fluctuations motrices et recevant une dose stable de lévodopa. Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : traitement par le safinamide à une dose de 50 à 100 mg/jour ou placebo.

L'étude 016 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses orales de safinamide (50 mg/jour et 100 mg/jour) par rapport à celles du placebo, en traitement d'appoint chez des patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique présentant des fluctuations motrices et recevant une dose stable de lévodopa. Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes : traitement par le safinamide à 50 mg/jour, traitement par le safinamide à 100 mg/jour, ou placebo. Dans les deux essais, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est l'évolution du début de l'étude à la 24^e semaine dans la durée des périodes « ON ».

Les principales limites des deux essais découlent de leurs critères d'admissibilité, qui empêchent de généraliser les résultats à l'ensemble de la population canadienne, ainsi que du manque de données probantes comparant le safinamide à d'autres traitements actifs. Les deux essais excluent les patients présentant une maladie de stade avancé ou ayant certaines comorbidités (dépression). Résultat : la population des études est une population choisie qui pourrait être plus susceptible de répondre au traitement. L'étude 016 est composée de 80 % de patients asiatiques (d'Inde), ce qui pourrait également influencer la possibilité de généraliser les résultats à la population canadienne. Les doses de safinamide utilisées dans l'étude 016 (50 mg/jour, 100 mg/jour) sont associées à deux groupes distincts, et ne reflètent pas la pratique clinique, qui serait de commencer par une dose de 50 mg/jour et d'augmenter ensuite la dose à 100 mg/jour si le médicament est bien toléré.

Dans l'essai SETTLE comme dans l'étude 016, la proportion de patients abandonnant l'essai est semblable dans les différents groupes, et les événements indésirables sont la raison la plus souvent invoquée. Dans l'essai SETTLE, 10,6 % des patients du groupe du

safinamide (de 50 mg/jour à 100 mg/jour) abandonnent l'essai, comparativement à 12,4 % de ceux du groupe placebo. Dans l'étude 016, 9,4 % des patients du groupe du safinamide à 50 mg/jour, 12,9 % de ceux du groupe du safinamide à 100 mg/jour et 11,3 % de ceux du groupe placebo abandonnent l'essai. Dans les deux essais, la dyskinésie est plus fréquente dans les groupes du safinamide que dans les groupes du placebo; il est donc possible que les chercheurs ou les patients sachent quel traitement est administré, et qu'on perde ainsi l'insu.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité c'est penché sur les suivants : score à l'examen moteur (section III de l'échelle UPDRS), durée quotidienne des périodes « ON », durée quotidienne des périodes « OFF », score à l'échelle DRS, score à l'échelle sur les activités du quotidien (section II de l'échelle UPDRS), résultat au questionnaire EuroQol 5D. Le critère d'évaluation principal des deux études est le changement dans la durée quotidienne des périodes « ON » du début de l'étude à la semaine 24.

- Score à l'examen moteur (section III de l'échelle UPDRS) : La section III de l'échelle UPDRS compte 14 éléments totalisant 27 notes distinctes sur une échelle de 0 (normal/absent/aucun) à 4 (problèmes importants), et le total se situe entre 0 et 108, un score élevé reflétant des symptômes plus graves. Selon les articles publiés, la différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour cet outil est de 2,0 unités à 6,2 unités chez les patients ayant une maladie de Parkinson à un stade précoce (stade de Hoehn et Yahr de 1 à 3), et de 5,2 unités pour divers stades de la maladie. Selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS, une différence d'importance clinique serait de 4,0 unités.
- Durées des périodes « ON » et « OFF » : La durée des périodes « ON » et « OFF » est évaluée au moyen d'un journal rempli par les patients durant une période de 18 heures (de 6 h à minuit) trois journées d'affilée à intervalles de 30 minutes. Toutes les 30 minutes, le patient ou un aidant note si le patient est dans une phase « ON » sans dyskinésie, dans une phase « ON » avec dyskinésie légère ou non dérangeante, dans une phase « ON » avec dyskinésie dérangeante, dans une phase « OFF », ou encore endormi. La phase « ON » se définit comme étant une période durant laquelle le patient fonctionne aussi bien qu'on pourrait s'attendre, qu'il présente ou non une dyskinésie. La phase « OFF » se définit comme un manque de mobilité, la bradykinésie ou l'akinésie. La validité et la fiabilité du recours à un journal pour évaluer la durée des périodes « ON » ont été évaluées dans des articles publiés. La DMIC pour la durée des périodes « ON » n'est pas précisée dans la documentation; cependant, d'après l'expert clinique consulté cet examen, elle serait d'une à deux heures. À l'instar des périodes « ON », la validité et la fiabilité du recours à un journal pour évaluer le temps « OFF » ont été évaluées dans des articles publiés. La DMIC dans le temps « OFF » serait de -1 à -1,3 heure.
- Échelle d'évaluation de la dyskinésie (DRS) : Cet outil comprend un ensemble de trois tâches servant à mesurer la gravité de la dyskinésie chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. Chaque tâche est évaluée selon une échelle ordinale en cinq points allant de 0 à 4, et plus le score est élevé, plus la dyskinésie est marquée. Nous n'avons trouvé aucune donnée probante sur la validité de cette méthode et avons trouvé des données probantes limitées sur sa fiabilité dans la documentation. Aucune DMIC n'est établie.
- Le questionnaire sur la maladie de Parkinson 39 (PDQ-39) : Le PDQ-39 est un outil spécifique de mesure de la QVLS composé de huit domaines (mobilité, activités du quotidien, bien-être émotionnel, stigmatisation, soutien social, cognition, communication et inconfort corporel) évalués selon une échelle en cinq points allant de 0 (jamais) à 4 (toujours). Chaque domaine est codé sur une échelle de 0 (aucun problème) à 100 (problème très important). En outre, un indice sommaire reflétant la QVLS globale peut être calculé par la moyenne des huit scores partiels. Cet indice est également codé sur une échelle de 0 à 100, le score étant inversement proportionnel à la qualité de vie. La validité et la fiabilité du PDQ-39 ont été évaluées dans la documentation, et la DMIC pour le score sommaire est de -1,6 unité.
- La grille de l'échelle de dépression de Hamilton en 17 points (GRID-HAMD-17) : L'échelle GRID-HAMD repose sur la Hamilton Rating Scale for Depression en 17 éléments, un outil de mesure très utilisé dans les essais cliniques sur le trouble dépressif majeur. Les 17 éléments évaluent divers symptômes selon leur fréquence et leur gravité. Ils valent soit de 0 à 4 points, soit de 0 à 2 points, et le score augmente avec la fréquence et/ou l'intensité. Les scores possibles vont de 0 à 52. La documentation publiée fait état d'une validité limitée et d'une fiabilité acceptable. Aucune DMIC n'est décrite dans la documentation dans le contexte de la maladie de Parkinson.
- Mini-examen de santé mentale (MMSE) : Cet outil est un test bref couramment utilisé pour évaluer la fonction cognitive. Il compte 11 éléments évaluant l'attention, l'orientation, la mémorisation, l'apprentissage, le rappel, le calcul, le langage et la capacité à dessiner un polygone complexe. Le score se trouve entre 0 et 30, un score faible correspondant à une grande incapacité cognitive.

La validité et la fiabilité du MMSE ont été évaluées dans la documentation, mais aucune DMIC n'est décrite dans le contexte de la maladie de Parkinson

- Questionnaire EuroQol à cinq dimensions à trois niveaux (EQ-5D-3L) : L'EQ-5D-3L est un outil générique de mesure de la QVLS fondé sur les valeurs comptant cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou malaise, et anxiété ou dépression. Chacune est assortie de trois niveaux possibles : aucun problème (1), problèmes modérés (2) et problèmes très importants (3). La validité de cet outil a été évaluée dans des articles publiés. La DMIC de l'indice chez les patients atteints de la maladie de Parkinson est de 0,10 à 0,11 unité.
- Échelle PGIC : Cet outil sert à évaluer le changement dans l'état clinique global du patient entre un moment de référence (début de l'étude) et différents moments de mesure au moyen d'une échelle en sept points allant de 1 (très grande amélioration) à 7 (très grande détérioration), un score de 4 reflétant le statu quo.
- L'échelle des activités du quotidien (section II de l'échelle UPDRS) : Cet outil évalue les activités de la vie quotidienne. Il se penche sur 13 activités, chacune évaluée sur une échelle de 0 (normal) à 4 (grande difficulté), pour un score total allant de 0 à 52, où l'incapacité est proportionnelle au score. La validité et la fiabilité de cet outil ont été évaluées dans la documentation, et la DMIC a été établie à 0,5 à 2,2 unités chez les patients atteints de maladie de Parkinson précoce (stade de Hoehn et Yahr de 1 à 3).
- Les effets néfastes évalués sont les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), les retraits en raison d'un événement indésirable, les effets néfastes notables (p. ex. dyskinesie) et le décès.
- Aucune donnée n'a été relevée sur la fréquence autodéclarée des périodes « ON » ou « OFF », un critère d'évaluation important pour les patients.

Efficacité

D'après le critère d'évaluation principal (changement du début de l'étude à la 24^e semaine quant à la durée des périodes « ON » selon un journal), on note une amélioration statistiquement (mais pas cliniquement) supérieure avec le traitement par le safinamide (de 50 à 100 mg/jour dans l'essai SETTLE; 50 mg/jour et 100 mg/jour dans l'étude 016) qu'avec le placebo, selon une DMIC de 1 à 3 heures. En ce qui concerne la durée des périodes « OFF », l'étude 016 obtient des résultats semblables à ceux des périodes « ON », tandis que l'essai SETTLE observe une amélioration statistiquement significative d'importance clinique avec le safinamide de 50 à 100 mg/jour comparativement au placebo selon une DMIC de 1 à 1,3 heure. L'analyse par sous-groupe des patients ayant reçu seulement de la lévodopa et le traitement prévu concorde généralement avec les résultats de l'analyse principale, mais on note une différence numérique plus grande entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, les résultats confirment que le safinamide a une incidence statistiquement significative sur les fluctuations motrices liées à la maladie de Parkinson. Bien que ce médicament s'avère supérieur au placebo, les différences observées à l'étude des journaux tenus par les patients ne dénotent qu'une incidence légère.

D'après l'expert clinique consulté dans le cadre de cet examen, l'importance clinique de la réponse à un traitement contre la maladie de Parkinson se mesure non seulement par l'amélioration sur le plan des fluctuations motrices, mais aussi par l'effet positif sur la mobilité (selon le score à l'examen moteur [section III de l'échelle UPDRS]) et sur les activités du quotidien (selon le score à la section II de l'échelle UPDRS); les observations des groupes de défense des patients abondent dans le même sens. Dans les deux essais, l'évolution du score à l'examen moteur révèle une amélioration statistiquement significative avec le safinamide (aux doses de 50 à 100 mg/jour dans l'essai SETTLE et de 50 mg/jour et de 100 mg/jour dans l'étude 016) par rapport au placebo à la 24^e semaine; seul le safinamide à 100 mg/jour dans l'étude 016 entraîne une amélioration d'importance clinique selon une DMIC de 2,0 unités à 6,2 unités. L'évaluation du score à l'examen moteur est soumise à un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les deux essais. En ce qui concerne le changement par rapport au début de l'étude dans le score des activités du quotidien, le groupe traité par le safinamide à 100 mg/jour dans l'étude 016 est le seul pour lequel on note une amélioration statistiquement significative d'importance clinique par rapport au placebo selon une DMIC de 0,5 unité à 2,2 unités. Ce critère d'évaluation subit un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les deux essais.

L'expert clinique consulté souligne que la réduction de la dyskinesie est un des résultats pris en compte pour déterminer s'il y a réponse d'importance clinique au traitement; cependant, d'après l'échelle DRS, le traitement par le safinamide a la même efficacité que le placebo pour toutes les doses à l'étude. L'évaluation à l'échelle DRS subit un ajustement en raison de comparaisons multiples dans l'étude 016, mais pas dans l'essai SETTLE.

Pour ce qui est de l'amélioration au PDQ-39, on note des différences statistiquement significatives d'importance clinique dans l'essai SETTLE (safinamide à 50 à 100 mg/jour). Cette mesure subit un ajustement en raison de comparaisons multiples dans l'essai SETTLE, mais pas dans l'étude 016. On n'observe aucune différence entre le médicament (quelle que soit la dose) et le placebo quant aux critères d'évaluation relatifs aux symptômes de dépression et à l'état mental évalués à l'aide des outils GRID-HAM et MMSE, respectivement. Ces critères ne sont pas soumis à un ajustement en raison de comparaisons multiples. La QVLS, mesurée à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L, et la satisfaction des patients, mesurée à l'aide de l'échelle PGIC, sont évaluées seulement dans l'essai SETTLE; on note des différences statistiquement significatives avec le safinamide à une dose de 50 à 100 mg/jour comparativement au placebo, mais aucune de ces deux mesures ne subit un ajustement en raison de comparaisons multiples.

Bien que les critères d'évaluation des essais soient pertinents pour la population clinique des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, les critères liés à la fréquence des périodes « ON » ou « OFF » déclarées par les patients, le délai de réponse et l'utilisation des services de santé ne sont évalués dans aucun des deux essais. Certains critères d'évaluation importants (EQ-5D et échelle PGIC) ne sont examinés que dans l'essai SETTLE et ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. En outre, les critères d'évaluation relatifs aux symptômes de dépression et à l'état mental (GRID-HAM et MMSE) ne font partie du plan d'analyse statistique hiérarchique d'aucun des deux essais. Le plan d'analyse de l'étude 016 ne comprend pas le PDQ-39, et celui de l'essai SETTLE ne comprend pas le DRS. Ces critères d'évaluation sont considérés comme exploratoires; ils n'ont pas subi d'ajustement en raison de comparaisons multiples et présentent un risque accru d'erreur de type 1.

L'étude 018, une étude de prolongement à long terme, contient des données sur les patients après leur participation à l'étude 016, sur un total de 78 semaines. De façon générale, les résultats d'efficacité reflètent ceux de l'étude initiale (016) pour ce qui est de la durée des périodes « ON » et des sections II et III de l'échelle UPDRS, bien qu'on note des réductions absolues dans l'efficacité du safinamide à 50 mg/jour pour ce qui est de l'examen moteur (section III de l'échelle UPDRS) et des activités du quotidien (section II de l'échelle UPDRS) par rapport aux résultats de l'étude initiale. Les résultats d'efficacité devraient être considérés comme exploratoires, l'étude 018 n'ayant pas la puissance nécessaire pour détecter les différences statistiques des résultats examinés.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai SETTLE, les patients du groupe placebo ont été plus nombreux (9,5 %) à subir des EIG que ceux du groupe du safinamide (dose de 50 à 100 mg/jour; 6,6 %). Dans l'étude 016, 3,6 % des patients du groupe du safinamide à 50 mg/jour et 9,8 % de ceux du groupe du safinamide à 100 mg/jour signalent des EIG, comparativement à 8,1 % des patients du groupe placebo.

Globalement, les événements indésirables sont aussi fréquents chez les patients recevant du safinamide que chez ceux recevant le placebo, et ce, dans les deux études.

Dans l'essai SETTLE comme dans l'étude 016, les effets néfastes notables suivants sont signalés plus souvent dans le ou les groupes recevant du safinamide que dans le groupe placebo : dyskinésie, insomnie (seulement dans le groupe recevant le médicament à 100 mg/jour dans l'étude 016) et nausée. On compte plus de cas d'hypotension posturale ou orthostatique dans le groupe du safinamide que dans le groupe placebo dans l'essai SETTLE. Enfin, la fréquence de la constipation, des hallucinations, des comportements impulsifs, du mélanome et des vomissements est semblable dans les groupes.

Les critères d'exclusion de l'essai SETTLE et de l'étude 016 engendrent la création d'une population d'étude favorable qui pourrait présenter un risque inférieur d'EIAT ou de comorbidités. Il s'ensuivrait un profil d'innocuité plus optimal que ce à quoi on pourrait s'attendre dans un contexte réel de pratique clinique.

Dans l'étude de prolongement (étude 018), aucune nouvelle crainte d'innocuité n'est soulevée durant 78 semaines. Cependant, les résultats d'innocuité doivent être interprétés avec prudence, vu la population favorable et les limites quant à la possibilité de généraliser les résultats à la population canadienne.

Comparaisons de traitements indirectes

Une CTI fournie par le promoteur et une CTI publiée par Binde et ses collaborateurs en 2018 sont résumées et évaluées d'un œil critique dans le cadre de cet examen du PCEM. La CTI de Binde et ses collaborateurs résume des données probantes indirectes comparant le placebo avec la lévodopa à des inhibiteurs de la MAO-B, notamment le safinamide, avec la lévodopa. Les critères

d'évaluation sont les résultats à l'échelle UPDRS et les EIG. D'après cette étude, le safinamide serait efficace comparativement au placebo sur le plan des résultats à l'échelle UPDRS. On n'observe toutefois aucune différence entre le médicament et le placebo pour ce qui est de la fréquence des EIG selon un intervalle de confiance à 95 %. Cette CTI est toutefois d'utilité et de qualité limitées, la méthodologie étant mal décrite. Elle est assortie de limites, notamment une déclaration inadéquate des caractéristiques des études et des patients, qui empêche d'évaluer la possibilité de généraliser les résultats à la population clinique canadienne. Il n'est pas possible de tirer des conclusions solides sur l'efficacité et l'innocuité du safinamide par rapport à celles du placebo à partir de cette CTI.

Cout et rapport cout/efficacité

Le mésylate de safinamide se vend en comprimés de 50 mg et de 100 mg au prix indiqué de 6,90 \$ le comprimé pour les deux teneurs. La dose d'attaque recommandée est de 50 mg par jour; après deux semaines, on peut passer à 100 mg par jour selon le besoin clinique et la tolérabilité. À la dose recommandée, le cout annuel du traitement est de 2 520 \$.

Le promoteur présente une analyse cout/utilité comparant le safinamide à 100 mg à d'autres inhibiteurs de la MAO-B (rasagiline, sélégiline), à des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase, ou COMT (entacapone), et à des agonistes de la dopamine (bromocriptine, pramipexole, ropinirole et rotigotine) en tant que traitements d'appoint à la lévodopa. L'analyse du promoteur adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel décennal. Le modèle compte 18 états de santé mutuellement exclusifs : 16 états de base définis par quatre catégories pour le temps d'éveil passé en phase « OFF » et par quatre stades de Hoehn et Yahr (stades 2 à 5), ainsi qu'un état d'abandon attribuable à des EI suivi d'un changement de traitement et un état de décès. Les patients sont évalués tous les six mois et sont associés à un des six scénarios suivants : 1) transition vers une catégorie supérieure pour le temps passé en phase « OFF »; stade de Hoehn et Yahr stable, 2) changement du stade de Hoehn et Yahr; temps en phase « OFF » stable, 3) changement du stade de Hoehn et Yahr et du temps en phase « OFF », 4) état de santé maintenu, 5) abandon du traitement en raison d'EI et changement de traitement (quel que soit l'état de santé précédent), ou 6) passage à l'état de décès (quel que soit l'état de santé précédent). Les effets du traitement et les probabilités d'EI reposent sur une CTI non publiée commandée par le promoteur. Dans l'analyse de référence du promoteur, le safinamide à 100 mg est dominé par la bromocriptine, c'est-à-dire qu'il est plus couteux et moins avantageux sur le plan des AVAQ gagnées. En effet, le cout d'acquisition est supérieur, la durée du traitement, plus longue, et, d'après les données modélisées de la CTI, le temps passé dans une phase « OFF » est moins grand qu'avec d'autres traitements d'appoint.

Voici les principales limites de l'analyse économique du promoteur selon l'ACMTS :

- Le temps passé dans les catégories « OFF » à partir du 24^e mois est appliqué, à tort, aux cycles de traitement suivants pour le reste de l'horizon temporel.
- Les abandons en raison d'un manque d'efficacité ne sont pas pris en compte.
- L'application de valeurs d'utilité et de dégression attribuable aux EI est incertaine, surtout lorsqu'une dégression arbitraire, surestimation potentielle de l'incidence de l'évènement, est associée à l'aggravation de la maladie de Parkinson.
- L'examen clinique de l'ACMTS révèle des limites dans la CTI, et l'efficacité comparative du safinamide est par conséquent incertaine.

L'analyse de référence de l'ACMTS reflète des changements dans les paramètres suivants : correction probabiliste des intrants; application de nouvelles valeurs d'utilité définies par Kalabina et ses collaborateurs; retrait de la dégression attribuée à l'aggravation; application de probabilités de transition vers un état « OFF » à long terme. L'ACMTS n'a pas pu vérifier l'effet de l'absence de données probantes sur l'efficacité à long terme du safinamide ou sur l'abandon du traitement en raison d'un manque d'efficacité; elle n'a pas pu non plus vérifier d'autres hypothèses pour ce qui est du temps moyen passé en phase « OFF » avec le safinamide.

L'ACMTS constate que le safinamide, aux deux doses à l'étude (50 et 100 mg), est dominé (cout supérieur et nombre inférieur d'AVAQ gagnées) par les autres traitements contre la maladie de Parkinson, ce qui concorde avec l'analyse de référence présentée par le promoteur. Toutefois, plusieurs limites soulevées ne peuvent être prises en compte dans le modèle présenté, en particulier l'exclusion des abandons en raison d'un manque d'efficacité. Par ailleurs, l'examen clinique du PCEM souligne des limites majeures dans la méthodologie de la CTI, de sorte qu'il est impossible de tirer des conclusions solides sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du médicament à l'étude. Ainsi, on ne connaît pas avec certitude le rapport cout/efficacité du safinamide.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 octobre 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 18 mars 2020

Absences

Aucun

Conflits d'intérêts

Aucun